

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

conv. US 4,661,630

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3346814 A1

⑤1 Int. Cl. 3:
C07 C 103/737

C 07 C 103/76
C 07 D 209/48
A 61 K 31/40
A 61 K 31/19

②1 Aktenzeichen: P 33 46 814.1
②2 Anmeldetag: 23. 12. 83
②3 Offenlegungstag: 28. 8. 84

DE 3346814 A1

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1
27.12.82 JP P228685-82

⑦1 Anmelder:
Eisai Co., Ltd., Tokio / Tokyo, JP

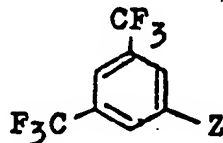
⑦4 Vertreter:
Eitle, W., Dipl.-Ing.; Hoffmann, K., Dipl.-Ing.
Dr.rer.nat.; Lehn, W., Dipl.-Ing.; Fuchsle, K.,
Dipl.-Ing.; Hansen, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Brauns, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Görg, K.,
Dipl.-Ing.; Kohlmann, K., Dipl.-Ing., Pat.-Anw.; Nette,
A., Rechtsanwalt., 8000 München

⑦2 Erfinder:
Harigaya, Yasuji, Funabashi, Chiba, JP; Ogura,
Hiroo, Ibaraki, JP; Mihara, Mitsuo, Tsuchiura,
Ibaraki, JP; Yamanaka, Motosuke, Abiko, Chiba, JP;
Yamatsu, Kiyomi, Kamakura, Kanagawa, JP

Behördenelgentum

⑤4 Carbonsäureamidderivate, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, welche diese enthalten

Carbonsäureamidderivate, Verfahren zu deren Her-
stellung und Arzneimittel, welche diese enthalten.
Es werden neue Carbonsäureamidverbindungen oder Car-
boximidverbindungen der allgemeinen Formel



worin Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, sowie
deren pharmazeutisch annehmbaren Salze beschrieben,
sowie Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, wel-
che diese enthalten. Diese neuen Verbindungen sind wirk-
same Arzneimittel für die Behandlung, Vorbeugung und
Verbesserung von Krankheiten, die mit cerebralen Disfunk-
tionen sowie dadurch verursachten Symptomen zusam-
menhängen.

ORIGINAL INSPECTED

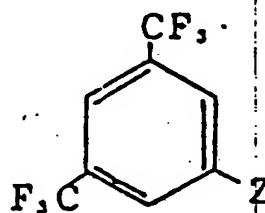
- 1 -

EISAI CO., LTD., TOKYO / JAPAN

Carbonsäureamidderivate, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, welche diese enthalten

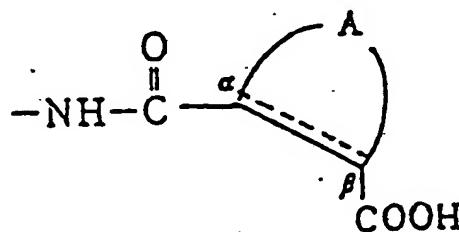
PATENTANSPRÜCHE

1. Carbonsäureamidderivat der allgemeinen Formel (I)



(I)

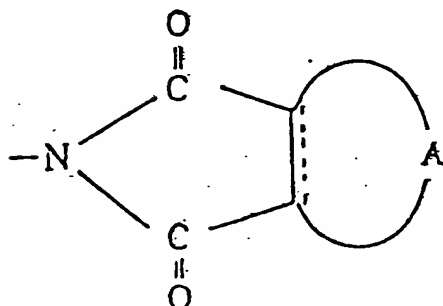
worin Z: eine Gruppe der allgemeinen Formel



(1)

oder eine Gruppe der allgemeinen Formel

5

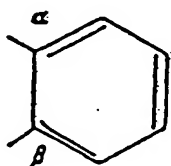


(2)

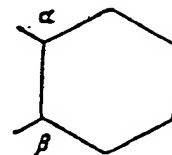
10

worin A zusammen mit den beiden mit α und β bezeichneten Kohlenstoffatomen eine Gruppe der Formel

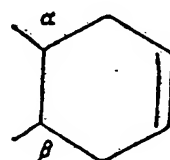
15



, eine Gruppe der Formel



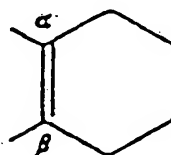
eine Gruppe der Formel



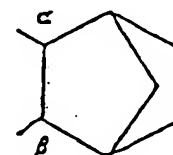
, eine Gruppe der

20

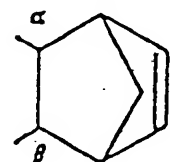
Formel



, eine Gruppe der Formel



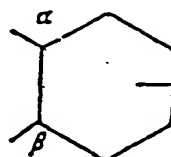
eine Gruppe der Formel



, eine Gruppe der

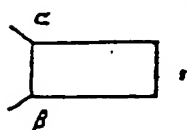
25

Formel



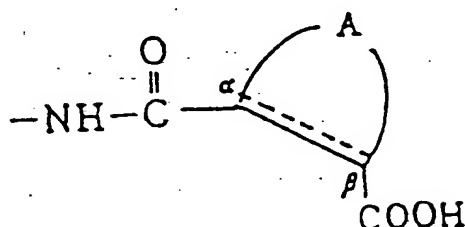
CH_3 , oder eine Gruppe der Formel

30



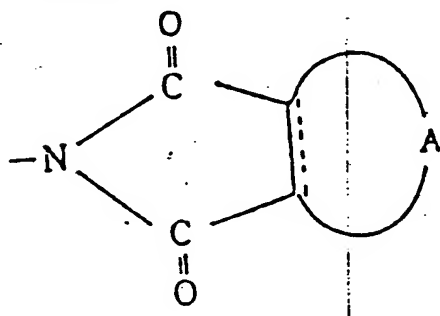
und ----- eine Einfach- oder Doppelbindung bedeuten, sowie Salze davon.

2. Carbonsäureamid gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Gruppe der allgemeinen Formel



bedeutet.

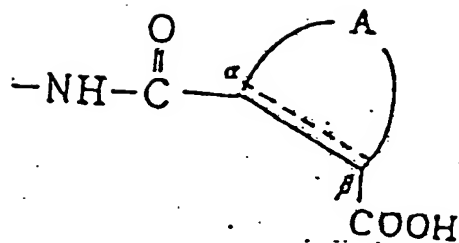
3. Carbonsäureamid gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Gruppe der allgemeinen Formel



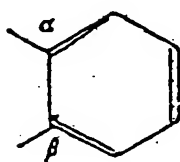
bedeutet.

4. Carbonsäureamid gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Gruppe der allgemeinen Formel

- 4 -

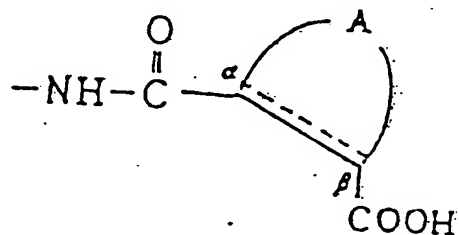


bedeutet und A eine Gruppe der Formel

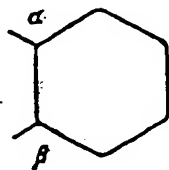


bedeutet.

5. Carbonsäureamid gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Gruppe der Formel

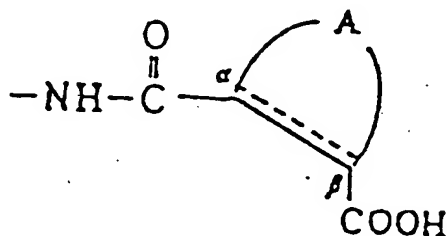


bedeutet und A eine Gruppe der Formel

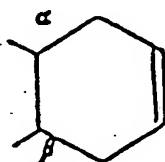


bedeutet.

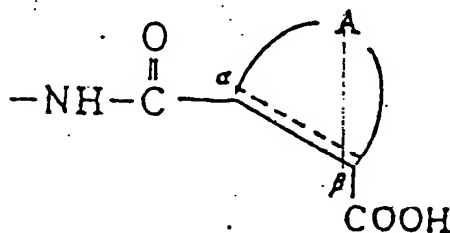
6. Carbonsäureamid gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Gruppe der allgemeinen Formel



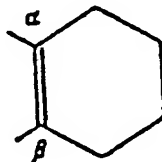
bedeutet und A eine Gruppe der Formel



7. Carbonsäureamid gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Gruppe der allgemeinen Formel

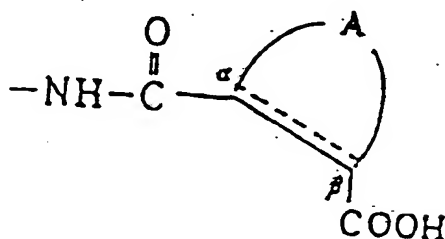


bedeutet und A eine Gruppe der Formel

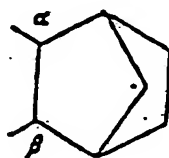


ist.

8. Carbonsäureamid gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Gruppe der allgemeinen Formel

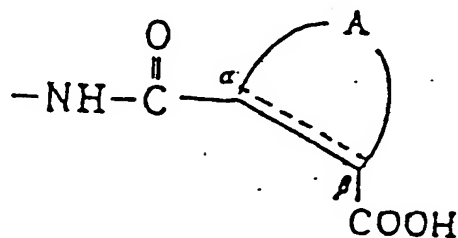


bedeutet und A eine Gruppe der Formel

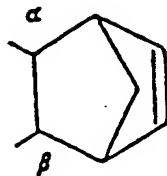


ist.

9. Carbonsäureamid gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Gruppe der allgemeinen Formel



bedeutet und A eine Gruppe der Formel

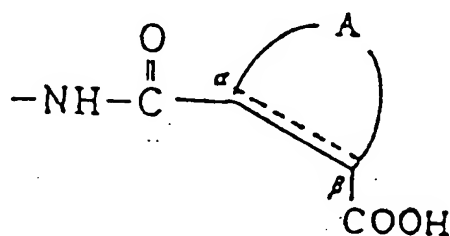


5

ist.

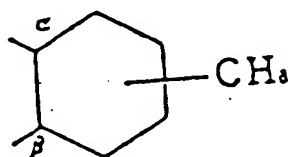
10. Carbonsäureamid gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Gruppe der allgemeinen Formel

15



bedeutet und A eine Gruppe der Formel

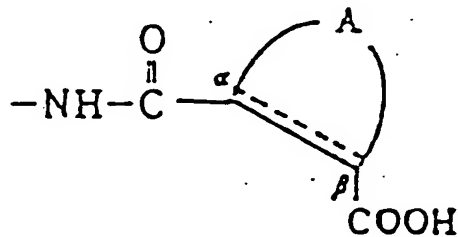
20



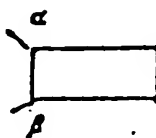
ist.

- 25 11. Carbonsäureamid gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Gruppe der allgemeinen Formel

30



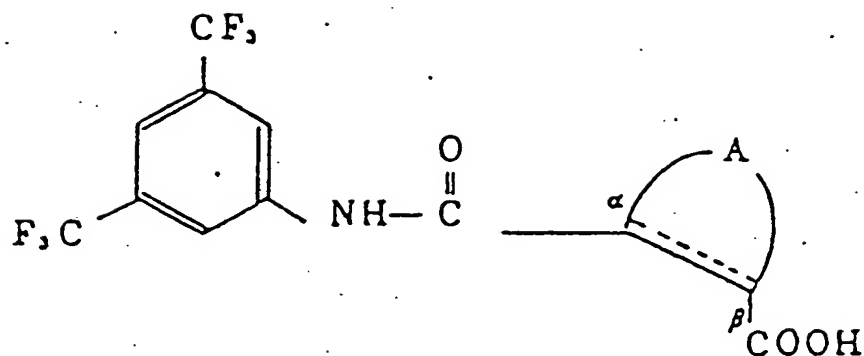
bedeutet und A eine Gruppe der Formel



5 ist.

12. Cis-2-/(3,5-bistrifluormethyl)-phenyl-aminocarbonyl7-cyclohexancarbonsäure.
- 10 13. Trans-2-/(3,5-bistrifluormethyl)-phenyl-aminocarbo-
nyl7-cyclohexancarbonsäure.
14. Cis-6-/(3,5-bistrifluormethyl-phenyl)-aminocarbo-
nyl7-3-cyclohexencarbonsäure.
- 15 15. 2-/(3,5-Bistrifluormethyl-phenyl)-aminocarbonyl7-
1-cyclohexencarbonsäure.
16. Cis-endo-3-/(3,5-bistrifluormethyl-phenyl)-amino-
20 carbonyl7-bicyclo-(2,2,1)-heptan-2-carbonsäure.
17. Cis-2-/(3,5-bistrifluormethyl-phenyl)-aminocarbonyl7-
4(5)-methyl-cyclohexancarbonsäure.
- 25 18. N-(3,5-Bistrifluormethyl-phenyl)-cyclohexan-1,2-
dicarboximid.
19. N-(3,5-Bistrifluormethyl-phenyl)-4-cyclohexen-1,2-
dicarboximid.
- 30 20. Verfahren zur Herstellung einer Carbonsäureamid-
verbindung der allgemeinen Formel

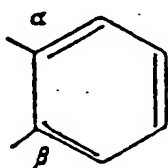
5



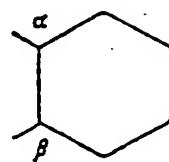
10

worin A zusammen mit zwei Kohlenstoffatomen, die mit α und β bezeichnet sind, eine Gruppe der Formel

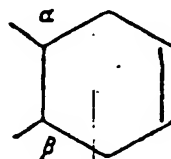
15



, eine Gruppe der Formel



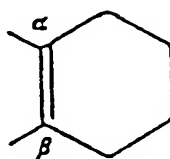
eine Gruppe der Formel



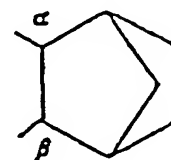
, eine Gruppe der

20

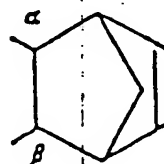
Formel



, eine Gruppe der Formel



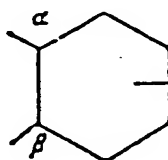
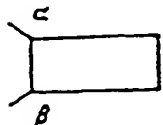
eine Gruppe der Formel



, eine Gruppe der

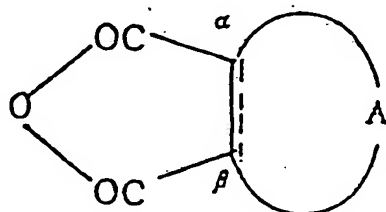
25

Formel

-CH₃, oder eine Gruppe der Formel

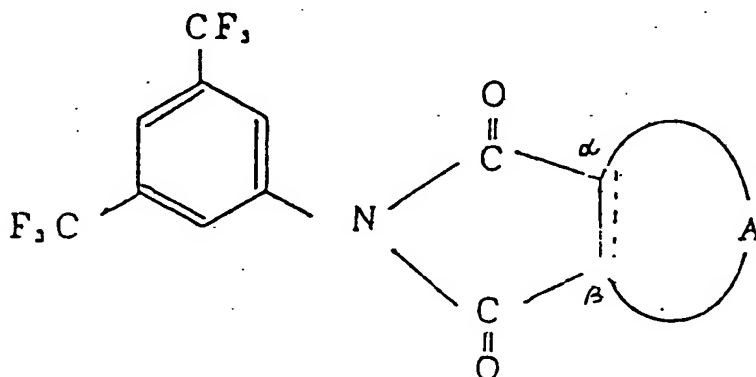
30

bedeutet und ----- eine Einfach- oder Doppelbindung darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man 3,5-Bistrifluormethylanilin mit einem Carbonsäureanhydrid der allgemeinen Formel



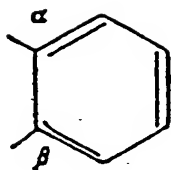
in welcher A die vorher angegebene Bedeutung hat, umgesetzt.

21. Verfahren zur Herstellung einer Carboximidverbindung der allgemeinen Formel

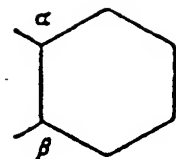


worin A zusammen mit den zwei Kohlenstoffatomen, die mit α und β bezeichnet sind, eine Gruppe der Formel

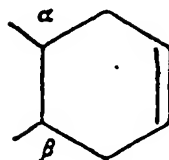
5



, eine Gruppe der Formel



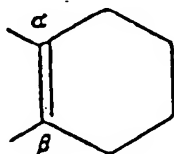
eine Gruppe der Formel



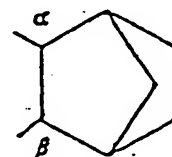
, eine Gruppe der

10

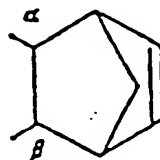
Formel



, eine Gruppe der Formel



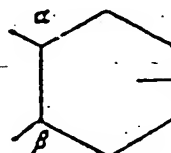
eine Gruppe der Formel



, eine Gruppe der

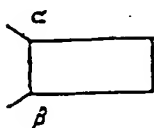
15

Formel



CH₃, oder eine Gruppe der Formel

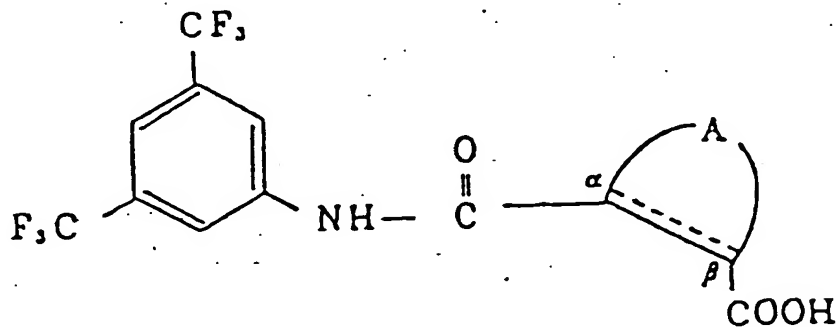
20



bedeutet und ----- eine Einfach- oder Doppelbindung darstellen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Carbonsäureamidverbindung der allgemeinen Formel

25

30



worin A die vorher angegebene Bedeutung hat, dehydratisiert.

22. Arzneimittel, g e k e n n z e i c h n e t durch
5 einen Gehalt an einer Verbindung der Formel (I)
gemäss Anspruch 1 neben einem pharmazeutisch an-
nehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel.
23. Arzneimittel gemäss Anspruch 22 für die Behandlung
10 von cerebralen Disfunktionen und deren Folgeer-
scheinungen, einschliesslich Epilepsie und den
Folgeerscheinungen von cerebrovaskulären Erkran-
kungen und Kopfverletzungen.

15

20

25

30

EISAI CO., LTD., TOKYO / JAPAN

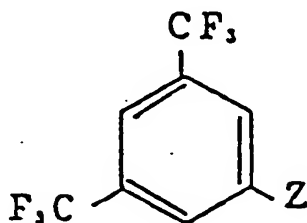
Carbonsäureamidderivate, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, welche diese enthalten

Die Erfindung betrifft neue Carbonsäureamidverbindungen oder Carboximidverbindungen, ein Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, welche diese enthalten.

5

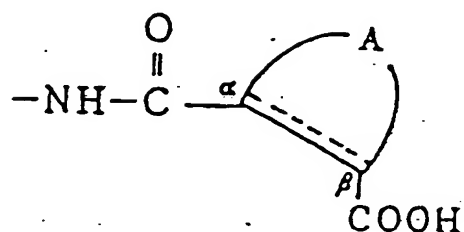
Die Erfindung betrifft insbesondere Carbonsäureamidverbindungen oder Carboximidverbindungen der allgemeinen Formel

10



sowie deren Salze, worin Z bedeutet: eine Gruppe der allgemeinen Formel

5

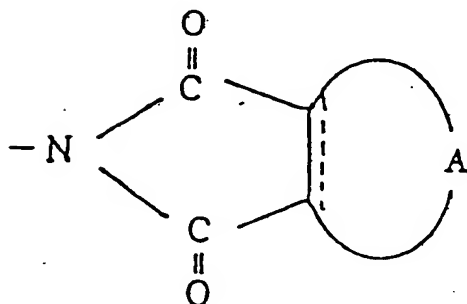


(1)

10

oder eine Gruppe der allgemeinen Formel

15



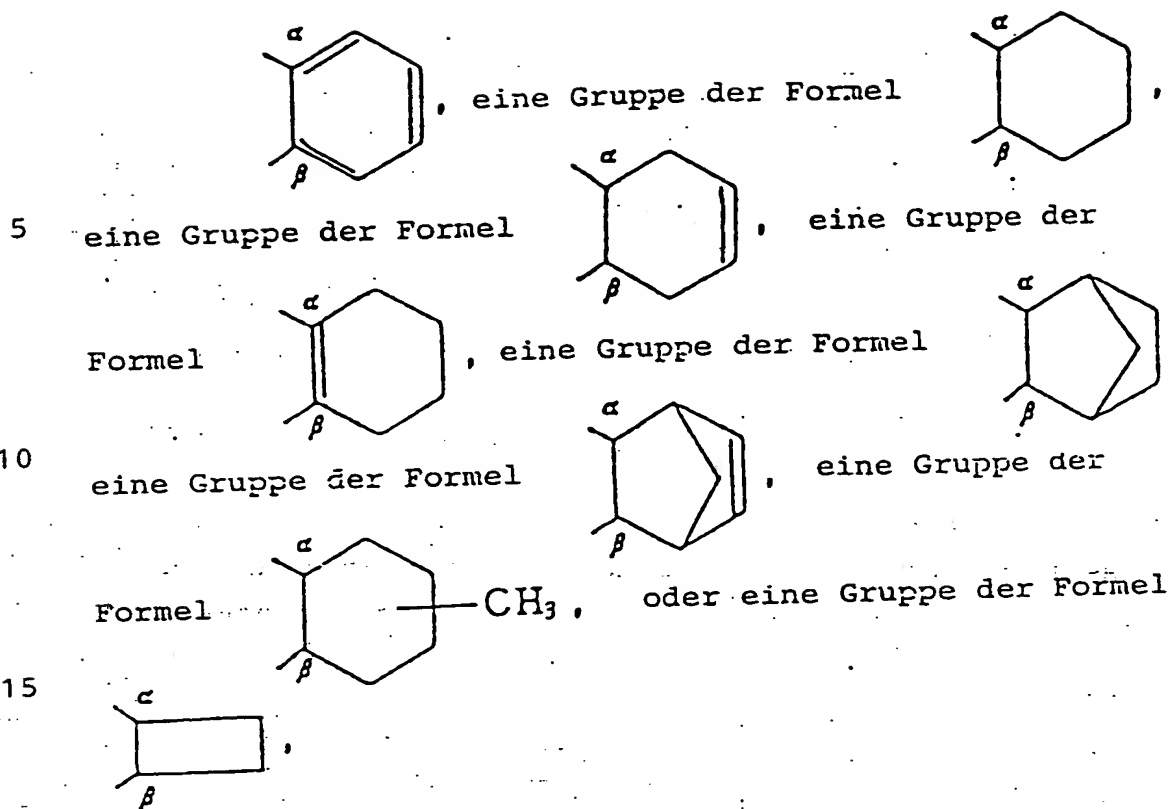
(2)

20

worin A zusammen mit den beiden mit α und β bezeichneten Kohlenstoffatomen eine Gruppe der Formel

25

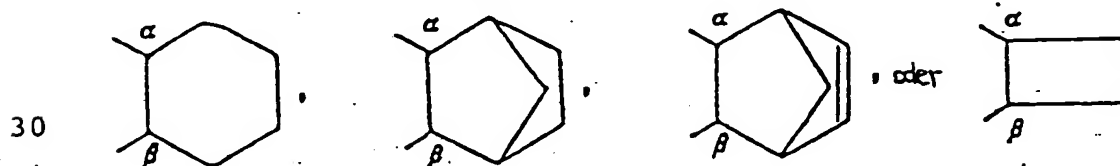
30



20 und ----- eine Einfach- oder Doppelbindung bedeutet.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel welche diese enthalten.

25 A in der allgemeinen Formel (I) bedeutet eine der nachfolgenden Gruppen



wobei diese Gruppen in stereoisomeren Formen vorliegen können und häufig als Exo- und Endoformen und als Cis- und Transformen vorliegen. Alle solche Stereoisomere sind durch die vorliegende Erfindung umfasst.

5

Salze der erfindungsgemässen Verbindungen schliessen beispielsweise Salze von Na, K, Ca und Mg ein.

10

Die erfindungsgemässen Carbonsäureamidverbindungen sind neue bisher nicht in der Literatur beschriebene Verbindungen, von denen jetzt festgestellt wurde, dass sie ausgezeichnete krampflösende, antihypoxische, angstlösende und sedative Aktivitäten aufweisen und deshalb zur Behandlung, Vorbeugung und Verbesserung von cerebralen Disfunktionen, wie Epilepsie oder den Folgeerscheinungen von cerebrovaskulären Erkrankungen, den Folgeerscheinungen von Kopfverletzungen und dergleichen geeignet sind. Darüber hinaus sind diese Verbindungen zur Behandlung, Vorbeugung und Verbesserung von einer Reihe von durch die Krankheiten verursachten Symptomen geeignet, wobei diese Symptome Krämpfe, Verwirrung und Bewusstlosigkeit, Gedächtnisschwäche und Unsicherheit bei Bewegungen einschliessen. Weiterhin haben die erfindungsgemässen Verbindungen auch eine Antiulcus-, antiasthmatische, Hypcholesterin- und entzündungshemmende Aktivität und sie sind als Antiulcusmittel, Antiasthmamittel, als Hypcholesterinmittel und als entzündungshemmende Mittel geeignet. Es wurde festgestellt, dass die vorerwähnten Verbindungen überraschenderweise die vorerwähnten Aktivitäten aufweisen.

15

20

25

30

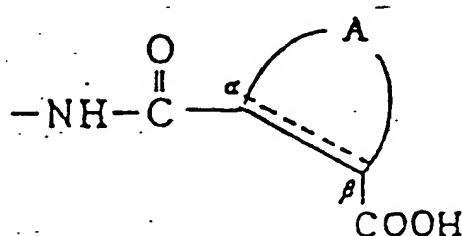
Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, neue Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die als Arzneimittel für die Behandlung, Vorbeugung und Verbesserung von Cerebralerkrankungen geeignet sind, wie Epilepsie, 5 Folgeerscheinungen von cerebrovaskularen Erkrankungen, Folgeerscheinungen von Kopfverletzungen und dergleichen, und die auch als Arzneimittel zur Behandlung, Vorbeugung und Verbesserung von einer Reihe von Symptomen, die durch Krankheiten verursacht werden, geeignet sind, 10 z.B. bei Epilepsie, den Folgeerscheinungen von cerebrovaskularen Erkrankungen, Kopfverletzungen und dergleichen, und wobei diese Symptome Krämpfe, Bewusstseinsstörungen, Gedächtnisschwäche oder Bewegungsunsicherheit einschliessen. Weiterhin sind die erfindungsgemässen Verbindungen auch als Antiulcusmittel, Anti- 15 asthmatica, Hypocholesterinmittel und entzündungshemmende Mittel geeignet.

Ein weiteres Ziel der Erfindung ist es, Verfahren zur 20 Herstellung der neuen, als Arzneimittel geeigneten Verbindungen zu zeigen.

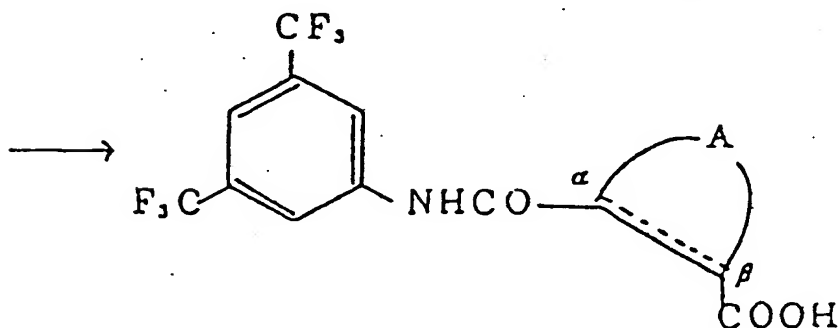
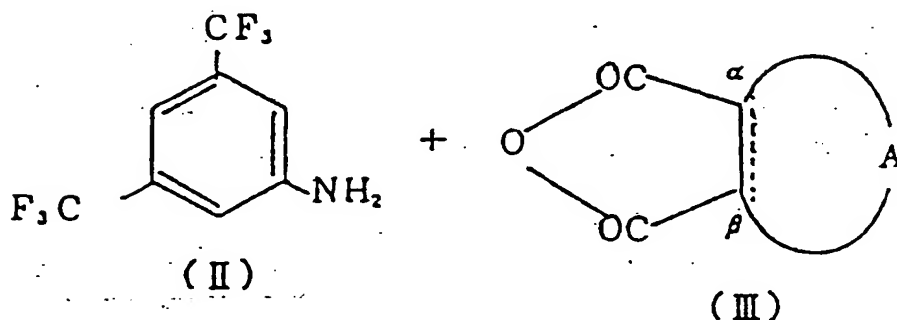
Einbezogen in die Aufgabe ist es auch, Arzneimittel 25 herzustellen, welche die vorgenannten Verbindungen enthalten, die die vorerwähnte Arzneimittelwirkung aufweisen.

Die Verbindungen (I) gemäss der Erfindung können auf 30 verschiedene Weise hergestellt werden. Beispiele für geeignete Herstellungsverfahren werden nachfolgend beschrieben:

(1) Bedeutet Z in der Formel (I) eine Gruppe der allgemeinen Formel



10 worin A die vorher angegebene Bedeutung hat,

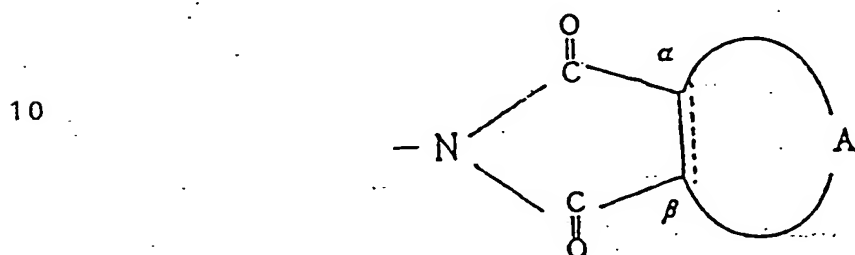


so wird 3,5-Bistrifluormethylanilin der Formel (II) mit einem Carbonsäureanhydrid der Formel (III) in üblicher Weise unter Erhalt der gewünschten Verbindung (I) umgesetzt. Dabei erfolgt die Umsetzung in der Wärme, gewöhnlich bei Raumtemperatur oder bei

30

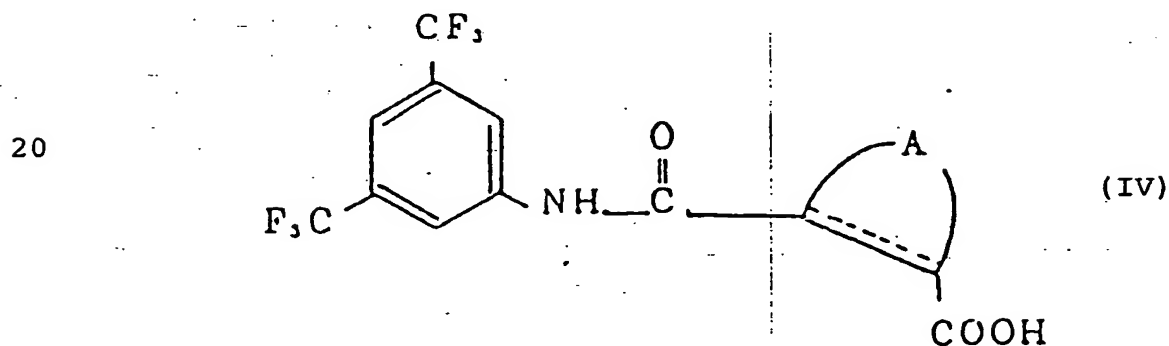
Temperaturen von etwa 150°C oder weniger, in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise Benzol Chlor, Toluol, Isopropylether oder Acetonitril.

- 5 (2) Bedeutet Z in der Formel (I) eine Gruppe der allgemeinen Formel



15

so wird das Carbonsäureamid (IV)



das im Verfahren (1) hergestellt wurde, dehydratisiert, indem man es auf eine Temperatur von 180 bis 220°C in Abwesenheit eines Lösungsmittels erwärmt oder indem man es mit Thionylchlorid eine Zeit lang in einem nicht-protonischen Lösungsmittel, wie Benzol oder Toluol, rückflussbehandelt. Nach Beendigung der Umsetzung wird

30

das Lösungsmittel verdampft, wobei man die rohe Imid-
verbindung erhält.

Alternativ gibt man das beim Verfahren (1) verwendete
5 Carbonsäureanhydrid in einer äquimolaren Menge zu
3,5-Bistrifluormethylanilin und die erhaltene Verbin-
dung wird dann dehydratisiert, indem man sie in Abwe-
senheit eines Lösungsmittels auf eine Temperatur zwis-
schen etwa 180 und 220°C erwärmt.

10

(3) Liegt die Carbonsäureamidverbindung gemäss
der Erfindung, erhalten nach den Verfahren (1) oder (2),
in der cis-Form vor, so kann man die Umwandlung dieser
Verbindung in die trans-Form in folgender Weise durch-
15 führen:

Die entsprechende cis-Verbindung wird bei einer Tem-
peratur von 50 bis 100°C 5 bis 10 Mal in einer wäss-
rigen alkalischen Lösung, wie NaOH oder KOH, umge-
20 setzt und dann mit verdünnter Mineralsäure neutrali-
siert und anschliessend mit einem geeigneten organi-
schen Lösungsmittel extrahiert. Das extrahierte Ma-
terial wird getrocknet und das Lösungsmittel abge-
dampft, wobei man die gewünschte trans-Form erhält.

25

Typische erfindungsgemässe Verbindungen sind nach-
folgend aufgeführt, ohne dass dadurch eine Beschrän-
kung erfolgen soll:

30 Cis-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl-7-
cyclohexancarbonsäure

- Trans-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl7-
cyclohexancarbonsäure
- 5 Cis-6-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl7-
3-cyclohexencarbonsäure
- 2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl7-1-
cyclohexencarbonsäure
- 10 2-/(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl7-
benzoesäure
- Cis-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl7-
cyclobutancarbonsäure
- 15 Trans-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl7-
cyclobutancarbonsäure
- Cis-endo-3-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbo-
nyl7-5-bicyclo-(2,2,1)-hepten-2-carbonsäure
- 20 Trans-3-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl7-
5-bicyclo-(2,2,1)-hepten-2-carbonsäure
- 25 Cis-endo-3-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl7-
bicyclo-(2,2,1)-heptan-2-carbonsäure
- Trans-3-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl7-
bicyclo-(2,2,1)-heptan-2-carbonsäure
- 30 Cis-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl7-
4(5)-methyl-cyclohexancarbonsäure

Cis-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl-
4(5)-methyl-cyclohexancarbonsäure

5 N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-cis-cyclohexan-1,2-
dicarboximid

N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-4-cyclohexen-1,2-
dicarboximid

10 N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-1-cyclohexen-1,2-
dicarboximid

N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-trans-cyclohexan-1,2-
dicarboximid

15 N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-cis-endo-bicyclo-
(2,2,1)-heptan-2,3-dicarboximid

20 N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-cis-endo-5-bicyclo-
(2,2,1)-hepten-2,3-dicarboximid

N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-cis-cyclobutan-1,2-
dicarboximid

25 N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-phthalimid

N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-4(5)-methyl-cyclohexan-
1,2-dicarboximid.

30 Die Wirkung der erfindungsgemässen Verbindungen wird
in den nachfolgenden Versuchen näher erläutert.

VERSUCHE

(1) Aktivität gegen durch Elektroschock verursachte Krämpfe

5

Die Wirkung der erfindungsgemässen Verbindungen bei elektroschockbehandelten Mäusen wurde nach der Methode von Goodman et al (Goodman L.S., Singh Grewal M., Brown W.C. und Swingyard E.A., J. Pharmacol. Exp. Ther., 108, 168-176 (1953)) durchgeführt. 2 Stunden nach oraler Verabreichung der Testverbindungen wurde ein Strom (25 mA, 0,25 sek.) mit einer Elektroschockvorrichtung (hergestellt von Unique Medical) an die Tiere angelegt. Die Ergebnisse werden in Tabelle 1 gezeigt.

15

Testverbindungen

20

Verbindung A: Cis-2-/(3,5-bistrifluormethyl)-phenyl-aminocarbonyl-7-cyclohexancarbonsäure (Beispiel 1)

25

Verbindung B: Trans-2-/(3,5-bistrifluormethyl)-phenyl-aminocarbonyl-7-cyclohexancarbonsäure (Beispiel 2)

30

Verbindung C: Cis-6-/(3,5-bistrifluormethyl-phenyl)-aminocarbonyl-7-3-cyclohexencarbonsäure (Beispiel 3)

Verbindung D: 2-/(3,5-bistrifluormethyl-phenyl)-aminocarbonyl-7-1-cyclohexencarbonsäure (Beispiel 4)

Verbindung E: Cis-endo-3-/(3,5-bistrifluormethyl-phenyl)-aminocarbonyl-7-bicyclo-(2,2,1)-heptan-2-carbonsäure (Beispiel 10)

5 Verbindung F: Cis-2-/(3,5-bistrifluormethyl-phenyl)-aminocarbonyl-7-4(5)-methyl-cyclohexan-carbonsäure (Beispiel 12)

10 Verbindung G: N-(3,4-Bistrifluormethylphenyl)-cyclohexan-1,2-dicarboximid

Verbindung H: N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-4-cyclohexen-1,2-dicarboximid

15

Tabelle 1

AKTIVITÄT GEGEN DURCH ELEKTROSCHOCK VERURSACHTE KRÄMPFE

| 20 | Dosis mg/kg p.o. Testverbindung | Inhibierung (%) der Tonusextension (n = 8) | | | | |
|----|---------------------------------------|---|-----|-----|-----|------|
| | | 320 | 80 | 40 | 20 | 10 |
| 25 | Verbindung A | 100 | 100 | 100 | 50 | 25 |
| | Verbindung B | 100 | 0 | | | |
| | Verbindung C | 100 | 100 | 100 | 100 | 12,5 |
| | Verbindung D | 100 | 0 | | | |
| | Verbindung E | 100 | 0 | | | |
| | Verbindung F | 100 | 100 | 50 | | |
| | Verbindung G | 100 | 100 | 25 | | |
| 30 | Verbindung H | 87,5 | 50 | | | |

(2) Anti-Metrazol-Aktivität, Anti-Hypoxie-
Aktivität und akute Toxizität

- 5 (a) Die Anti-Metrazol-Aktivität der erfindungs-
gemässen Verbindungen wurde an männlichen
STD-ddY-Mäusen untersucht. Die Verbindungen
A und C, welche repräsentative Verbindungen
der erfindungsgemässen Verbindungen sind,
10 zeigten in Dosen von 20 bis 80 mg/kg einen
dosisabhängigen Antagonismus gegenüber metra-
zolinduziertem Krampftod.
- 15 (b) Die antagonistische Aktivität der erfindungs-
gemässen Verbindungen gegenüber der durch
Kaliumcyanid verursachten Mortalität wurde
an männlichen STD-ddY-Mäusen untersucht. So-
wohl Verbindung A als auch Verbindung C wie-
sen eine wirksame antihypoxische Aktivität
in einem Dosisbereich von 10 bis 20 mg/kg
20 p.o. auf.
- 25 (c) Die akute Toxizität der erfindungsgemässen
Verbindungen ist verhältnismässig niedrig.
Die Werte für die orale LD₅₀ beträgt bei den
Verbindungen A und C bei Mäusen zwischen
1.000 und 2.000 mg/kg.

30 Diese Ergebnisse zeigen, dass die erfindungsgemässen
Verbindungen sehr gute Anti-Krampf-Aktivität und anti-
hypoxische Aktivität aufweisen und dass man daher

annehmen kann, dass sie eine Tranquilizerwirkung haben. Es liegt daher auf der Hand, dass sie offensichtlich für die Behandlung, Vorbeugung und Verbesserung von Krankheiten geeignet sind, bei denen cerebrale Disfunktionen vorliegen, wie bei Epilepsie sowie bei den Folgeerscheinungen von cerebrovaskulären Erkrankungen und den Folgen von Kopfverletzungen und dergleichen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen haben eine niedrige Toxizität und eine hohe Sicherheit und können deshalb kontinuierlich über längere Zeiträume verabreicht werden. Daher ist die vorliegende Erfindung auch unter diesem Gesichtspunkt sehr nützlich.

Bei der Verabreichung der erfindungsgemässen Verbindungen an Patienten mit den vorerwähnten Erkrankungen können die Dosen in einem grossen Bereich variieren, je nach der Art der Erkrankung, dem Zustand des Patienten, der Art der Verbindung und dem Alter des Patienten. Im allgemeinen reicht eine Menge von etwa 10 bis 1.000 mg und vorzugsweise von etwa 50 bis 300 mg pro Tag für einen Erwachsenen bei oraler oder parenteraler Verabreichung aus. Arzneimittel, welche die erfindungsgemässen Verbindungen enthalten, können als Pulver, Granulate, Tabletten, Kapseln oder als injizierbare Zusammensetzungen unter Verwendung von üblichen Trägern nach üblichen pharmazeutischen Methoden hergestellt werden.

Zur Herstellung von festen oralen Zubereitungen wird das Arzneimittel mit einem Trägerstoff vermischt und

gegebenenfalls gibt man ein Bindemittel, ein Zerfallsmittel, ein Schmiermittel, einen Farbstoff, einen Geschmacksstoff etc., dazu und bildet dann in üblicher Weise Tabletten, beschichtete Tabletten, Pulver, Kapseln oder dergleichen aus.

Als Trägermittel kommen beispielsweise Lactose, Maisstärke, weisser Zucker, Glucose, Sorbit, kristalline Cellulose, Siliciumdioxid etc., in Frage. Geeignete Binder sind beispielsweise Polyvinylalkohol, Polyvinylether, Ethylcellulose, Methylcellulose, Gummiarabikum, Tragacanth, Gelatine, Shellac, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylstärke, Polyvinylpyrrolidon etc.. Geeignete Zerfallsmittel, die man verwenden kann, sind beispielsweise Stärke, Agar, Gelatinepulver, kristalline Cellulose, Calciumcarbonat, Natriumbicarbonat, Calciumcitrat, Dextrin, Pectin etc.. Als Schmiermittel kommen beispielsweise Magnesiumstearat, Talkum, Polyethylenglykol, Siliciumdioxid, gehärtete Pflanzenöle etc., in Frage. Als Farbstoffe können solche verwendet werden, die als Additive zu Arzneimitteln zugelassen sind. Als Geschmacksstoffe kann man beispielsweise Kakaopulver, Menthol, aromatische Säuren, Minzöl, Kampfer, Zimtpulver etc., verwenden. Tabletten und dergleichen können selbstverständlich in geeigneter Weise mit Zucker, Gelatine oder dergleichen überzogen sein, sofern dies erforderlich ist.

Zur Herstellung einer injizierbaren Lösung wird der Wirkstoff mit einem pH-Einstellungsmittel, einem Puffer, einem Stabilisator, einem löslichmachenden

Mittel etc., soweit erforderlich, vermischt und dann für subkutane, intramuskuläre, intravenöse Injektionen usw., in üblicher Weise zubereitet.

- 5 Nachfolgend wird ein Beispiel für eine Arzneimittelzubereitung gegeben, die als aktiven Bestandteil Cis-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl-7-cyclohexancarbonsäure enthält. Diese wird später als Wirkstoff bezeichnet und stellt eine repräsentative
10 erfindungsgemäße Verbindung dar.

Zubereitungsbeispiel (Tablette)

- | | | |
|----|---|------|
| | Wirkstoff | 10 g |
| 15 | kristalline Cellulose | 90 g |
| | Maisstärke | 66 g |
| | Hydroxypropylcellulose | 10 g |
| | Magnesiumstearat | 4 g |
| 20 | Eine Mischung der obigen Komponenten wurde zu Tabletten mit einem Gewicht von jeweils 180 mg in üblicher Weise verarbeitet. | |

- 25 Die Erfindung wird weiterhin in den Beispielen beschrieben.

Beispiel 1Cis-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl/-
cyclohexancarbonsäure

5

Eine Mischung aus 2,3 g (0,01 Mol) 3,5-Bistrifluor-
methylanilin und 1,5 g (0,01 Mol) Cis-Cyclohexan-1,2-
dicarbonsäureanhydrid wurde bei Raumtemperatur in
Isopropylether gerührt. Die ausgefallenen Kristalle
10 wurden abfiltriert, wobei man 3,0 g der Titelverbin-
dung erhielt.

Ausbeute: 80 %

Schmelzpunkt: 169 bis 170°C (Zersetzung)

15

Elementaranalyse für $C_{16}H_{15}NO_3F_6$

| | | | |
|---------------|---------|--------|--------|
| Berechnet (%) | C 50,26 | H 3,70 | N 3,66 |
| Gefunden (%) | 50,27 | 3,92 | 3,63 |

20

Beispiel 2

25 Trans-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl/-
cyclohexancarbonsäure

Man arbeitet wie in Beispiel 1, verwendet jedoch als
Ausgangsmaterial 2,3 g 3,5-Bistrifluormethylanilin und
30 1,5 g (0,01 Mol) Trans-cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-
anhydrid. Dabei erhält man die Titelverbindung.

Schmelzpunkt: 177 bis 179°C

Elementaranalyse für $C_{16}H_{15}NO_3F_6$

| | | | | |
|---|-----------------|---------|--------|--------|
| 5 | Berechnet (%) : | C 50,26 | H 3,70 | N 3,66 |
| | Gefunden (%) : | 50,36 | 4,01 | 3,52 |

10 Beispiel 3

Cis-6-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl7-3-cyclohexencarbonsäure

15 Man arbeitet wie in Beispiel 1, verwendet jedoch als Ausgangsmaterial 2,3 g 3,5-Bistrifluormethylanilin und 1,5 g 4-Cyclohexendicarbonsäureanhydrid. Man erhält die Titelverbindung.

20 Schmelzpunkt: 166 bis 167°C

Elementaranalyse für $C_{16}H_{13}NO_3F_6$

| | | | | |
|----|-----------------|---------|--------|--------|
| | Berechnet (%) : | C 50,40 | H 3,44 | N 3,67 |
| 25 | Gefunden (%) : | 50,48 | 3,42 | 3,59 |

Beispiel 42-/(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl/-1-cyclohexencarbonsäure

5

Man arbeitet wie in Beispiel 1, verwendet jedoch als Ausgangsmaterialien 2,3 g 3,5-Bistrifluormethylanilin und 1,5 g 1-Cyclohexen-1,2-dicarbonsäureanhydrid, wobei man die Titelverbindung erhält.

10

Schmelzpunkt: 112 bis 114°C

Elementaranalyse für $C_{16}H_{13}NO_3F_6$

15

| | | | |
|------------------|---------|--------|--------|
| Berechnet (%): | C 50,39 | H 3,44 | N 3,67 |
| Gefunden .. (%): | 50,29 | 3,39 | 3,60 |

20

Beispiel 52-/(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl/-benzoesäure

25

Man arbeitet wie in Beispiel 1, verwendet jedoch als Ausgangsmaterial 2,3 g 3,5-Bistrifluormethylanilin und 1,5 g Phthalsäureanhydrid, wobei man die Titelverbindung erhält.

30

Schmelzpunkt: 186°C (Zersetzung)

Elementaranalyse für $C_{16}H_9NO_3F_6$

| | | | |
|-----------------|---------|--------|--------|
| Berechnet (%) : | C 51,05 | H 2,39 | N 3,66 |
| Gefunden (%) : | 50,93 | 2,40 | 3,71 |

5

Beispiel 6

10 Cis-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl7-
cyclobutancarbonsäure

Man arbeitet wie in Beispiel 1 und erhält aus 2,3 g
3,5-Bistrifluormethylanilin und 1,1 g Cyclobutan-1,2-
15 dicarbonsäureanhydrid als Ausgangsmaterial die Titel-
verbindung.

Schmelzpunkt: 217°C (Zersetzung)

20 Elementaranalyse für $C_{14}H_{11}NO_3F_6$

| | | | |
|-----------------|---------|--------|--------|
| Berechnet (%) : | C 47,32 | H 3,12 | N 3,94 |
| Gefunden (%) : | 47,10 | 3,05 | 3,84 |

25

Beispiel 7

30 Trans-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl7-
cyclobutancarbonsäure

5,0 g Cis-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbo-
nyl7-cyclobutancarbonsäure wurden bei 50°C während 3

Stunden in 10 %-iger wässriger Natronlauge behandelt.
Anschliessend wurde mit verdünnter Salzsäure neutralisiert, mit Ethylacetat extrahiert und das erhaltene Produkt aus Acetonitril umkristallisiert, wobei man
5 3,4 g der Titelverbindung erhielt.

Ausbeute: 68 %

Schmelzpunkt: 170 bis 171°C

10 Elementaranalyse für $C_{14}H_{11}NO_3F_6$

Berechnet (%): C 47,32 H 3,12 N 3,94

Gefunden (%): 47,36 3,14 3,92

15

Beispiel 8

20 Cis-endo-3-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl-7-5-bicyclo-(2,2,1)-hepten-2-carbonsäure

Ausgehend von 2,3 g 3,5-Bistrifluormethylanilin und 1,6 g Cis-endo-5-norbornen-2,3-carbonsäureanhydrid, erhält man nach der Arbeitsweise des Beispiels 1 die
25 Titelverbindung.

Schmelzpunkt: 169,5 bis 171°C

Elementaranalyse für $C_{17}H_{13}NO_3F_6$

30

Berechnet (%): C 51,91 H 3,34 N 3,56

Gefunden (%): 52,18 3,33 3,56

Beispiel 9

Trans-3-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl7-5-bicyclo-(2,2,1)-hepten-2-carbonsäure

5

4,5 g Cis-endo-3-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl7-5-bicyclo-(2,2,1)-hepten-2-carbonsäure wurden bei 80°C 2 Stunden in 5 %-iger wässriger Natronlauge umgesetzt. Das Produkt wurde mit verdünnter Salzsäure neutralisiert, mit Ethylacetat extrahiert und dann aus Acetonitril umkristallisiert, wobei man 2,2 g der Titelverbindung erhielt.

10

Schmelzpunkt: 212 bis 213°C

15

Elementaranalyse für $C_{17}H_{13}NO_3F_6$

| | | | |
|-----------------|---------|--------|--------|
| Berechnet (%) : | C 51,91 | H 3,34 | N 3,56 |
| Gefunden (%) : | 51,93 | 3,30 | 3,60 |

20

Beispiel 10

Cis-endo-3-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl7-bicyclo-(2,2,1)-heptan-2-carbonsäure

25

Ausgehend von 2,3 g 3,5-Bistrifluormethylanilin und 1,6 g Cis-endo-bicyclo-(2,2,1)-heptandicarbonsäureanhydrid wurde nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 die Titelverbindung erhalten.

30

Schmelzpunkt: 169 bis 170°C

Elementaranalyse für $C_{17}H_{13}NO_3F_6$

| | | | | |
|---|-----------------|---------|--------|--------|
| 5 | Berechnet (%) : | C 51,91 | H 3,34 | N 3,56 |
| | Gefunden (%) : | 51,93 | 3,30 | 3,50 |

10 Beispiel 11

Trans-3-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl/-
bicyclo-(2,2,1)-heptan-2-carbonsäure

15 Ausgehend von 2,3 g 3,5-Bistrifluormethylanilin und
3,5 g Cis-endo-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-
aminocarbonyl/-bicyclo-(2,2,1)-heptan-2-carbonsäure
wurde nach der Arbeitsweise des Beispiels 7 die Titel-
verbindung erhalten.

20

Schmelzpunkt: 238 bis 239°C

Elementaranalyse für $C_{17}H_{15}NO_3F_6$

| | | | | |
|----|-----------------|---------|--------|--------|
| 25 | Berechnet (%) : | C 51,65 | H 3,83 | N 3,54 |
| | Gefunden (%) : | 51,87 | 3,81 | 3,56 |

Beispiel 12

Cis-2-(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl-4(5)-methyl-cyclohexancarbonsäure

5

Ausgehend von 2,3 g 3,5-Bistrifluormethylanilin und 1,6 g 4-Methylcyclohexancarbonsäure wurde nach der Arbeitsweise des Beispiels 1 die Titelverbindung erhalten.

10

Schmelzpunkt: 174 bis 175°C

Elementaranalyse für $C_{17}H_{17}NO_3F_6$

| | | | | |
|----|-----------------|-------|--------|--------|
| 15 | Berechnet (%) : | 51,38 | H 4,32 | N 3,52 |
| | Gefunden (%) : | 51,49 | 4,34 | 3,49 |

20 Beispiel 13

N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-cyclohexan-1,2-dicarboximid

25 7,3 g der in Beispiel hergestellten Amidcarbonsäure wurden bei einer Temperatur von 180°C während 2 Stunden dehydratisiert. Das Produkt wurde aus einem Lösungsmittelgemisch (1:1) von Isopropylether und n-Hexan umkristallisiert, wobei man 3,5 g der Titel-

30 verbindung erhielt.

Schmelzpunkt: 85 bis 87°C

Elementaranalyse für $C_{16}H_{13}NO_2F_6$

| | | | | |
|---|-----------------|---------|--------|--------|
| 5 | Berechnet (%) : | C 52,60 | H 3,59 | N 3,83 |
| | Gefunden (%) : | 52,63 | 3,62 | 3,83 |

10 Beispiel 14

N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-4-cyclohexen-1,2-
dicarboximid

- 15 Nach dem Verfahren gemäss Beispiel 13 wurde die Titel-
verbindung erhalten.

Schmelzpunkt: 150 bis 152°C

20 Elementaranalyse für $C_{16}H_{11}NO_2F_6$

| | | | | |
|--|-----------------|---------|--------|--------|
| | Berechnet (%) : | C 52,89 | H 3,05 | N 3,85 |
| | Gefunden (%) : | 53,03 | 3,13 | 3,83 |

25

Beispiele 15 bis 19

- 30 In diesen Beispielen werden die Herstellung der erfin-
dungsgemässen Metallsalze und deren Eigenschaften be-
schrieben

Herstellungsverfahren

10 mMol Cis-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-amino-
carbonyl7-cyclohexancarbonsäure wurden in 100 ml
5 0,1N NaOH-Methanol-Lösung gelöst. Das Lösungsmittel
wurde bis zur Trockne abgedampft, wobei man Natrium-
cis-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl7-
cyclohexancarboxylat erhielt. Schmelzpunkt 259-260°C
(Zersetzung).

10

Ausgehend von der entsprechenden Amidcarbonsäure wur-
den folgende Verbindungen erhalten:

15

Natrium-trans-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-amino-
carbonyl7-cyclohexancarboxylat, Schmelzpunkt oberhalb
280°C;

20

Natrium-cis-6-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-amino-
carbonyl7-3-cyclohexancarboxylat, Schmelzpunkt 226
bis 227°C (Zersetzung);

25

Natrium-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl7-
1-cyclohexancarboxylat, Schmelzpunkt 125 bis 127°C;

30

Natrium-cis-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-amino-
carbonyl7-4(5)-methyl-cyclohexancarboxylat, Schmelz-
punkt 165°C (Zersetzung).